

**8 de junio de 2016**

**INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

**USOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES**

Autor/es: Programa ETS  
 Fecha de realización: 07/06/2016  
 Fecha de última actualización: 26/04/2016  
 Código interno: IURETS005\_20160602\_ANMAT

**INDICE**

Índice	1
Resumen Ejecutivo	2
Contexto	3
Introducción	3
Información Epidemiológica	3
Tecnología	3
Objetivo o Pregunta	4
Búsqueda y análisis de la evidencia	4
Criterios de Elegibilidad de los estudios	5
Flujograma de estudios	5
Resultados y conclusiones	5
Dolor	5
Conclusiones	11
Epilepsia	12
Conclusiones	13
Epilepsia resistente al tratamiento	13
Conclusiones	13
Espasticidad en la Esclerosis Múltiple	14
Conclusiones	15
Náuseas y Vómitos	15
Conclusiones	16
Apetito	16
Conclusiones	16
Síndrome de Tourette	17
Conclusiones	17
Otros puntos finales	17
Conclusiones	18
Eventos Adversos	18
Conclusiones	20
Comentarios y Aclaraciones	21
Conflicto de Intereses	22
Bibliografía	23

## RESUMEN EJECUTIVO

Este informe presenta los resultados obtenidos, respecto a la eficacia y seguridad del uso medicinal de los cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV / SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales; en pacientes de cualquier edad.

Se seleccionaron 16 revisiones sistemáticas / metanálisis y 2 estudios observacionales. Muchos de los estudios que se incluyeron son de baja calidad metodológica, relativamente corto período de observación- con respecto a las patologías- y escaso número de pacientes para cada punto final aislado. Por lo tanto las conclusiones tienen significado clínico en cuanto a la dirección y tamaño del efecto benéfico pero nula significación estadística en algunas de las condiciones observadas. DOLOR: los cannabinoides muestran beneficios leves a moderados para el tratamiento del dolor cuando se los compara con placebo. El THC fumado ha demostrado ser la intervención con mayor efectividad. El nivel de efectividad de los cannabinoides es dosis dependiente y resultan ser opciones muy útiles cuando se asocian a otras alternativas terapéuticas. EPILEPSIA REFRACTARIA: se observó una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las convulsiones en el 47% de los pacientes tratados con CBD o su asociación con THC. Puede ser considerada como una alternativa adyuvante en el tratamiento de estos pacientes. ESPASTICIDAD Y ESPASMOS DOLOROSOS EN EM: especialmente el nabiximols, podría tener un rol importante en el manejo de la espasticidad no controlada con las terapéuticas habituales. REDUCCIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS: fueron 4 veces más efectivos que el placebo para el control de náuseas y vómitos en pacientes bajo tratamiento quimioterápico. ESTIMULACIÓN DEL APETITO: el acetato de megestrol ha demostrado ser superior a los cannabinoides. REDUCCIÓN DE TICS EN EL SÍNDROME TOURETTE: sin conclusión.

Otros puntos finales: depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, glaucoma, trastorno del humor, calidad de vida, ingesta calórica, aumento de peso; no existen evidencias sustentables para su aplicación en estas patologías.

Los dos principales fitocannabinoides son: Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) el principal constituyente psicoactivo de la planta de marihuana y el cannabidiol (CBD) que tienen muy pocas propiedades psicoactivas y de interés creciente con respecto a su potencial terapéutico. Los sintéticos más usados son: nabilona; dronabinol; ácido ajulémico; nabiximols; levonantradol.

Los eventos adversos (EA) para todos los puntos finales demostraron un rango de intensidad leve a moderada. Los más frecuentes fueron: mareos, boca seca, náuseas, fatiga, somnolencia, respiratorios y gastrointestinales. No se demostró diferencias de EA entre los distintos tipos de cannabinoides. Todas las conclusiones son débiles en cuanto a la fuerza de la recomendación. Es muy importante la realización de estudios que cumplan todos los recaudos metodológicos y un adecuado tamaño muestral para avanzar en el conocimiento sobre el uso medicinal de los cannabinoides.

### Contexto

En los últimos años se ha generado en la sociedad una gran expectativa acerca de la posible utilidad terapéutica de ciertos compuestos derivados del cannabis.

Diversas noticias aparecidas en los medios de comunicación han propiciado el debate entre aquellos que consideran esta planta una panacea universal, para todos los males, y quienes mantienen que el cannabis es una droga dañina, en

cualquiera de sus formas y por tanto se debe prohibir su uso tanto recreacional como terapéutico.

El cannabis, al contrario de otras sustancias naturales que también poseen un uso terapéutico potencial, lleva asociado el estigma de su consumo lúdico y su consideración como droga de abuso.

En la actualidad, las drogas cannabinoides disponibles comienzan a ser utilizadas en el tratamiento de diversas enfermedades con la finalidad de aliviar sus síntomas. Sin embargo, su eficacia todavía permanece en discusión.

En este contexto resulta necesario analizar desde una perspectiva científica, los datos clínicos existentes que nos permitan obtener evidencias acerca de los beneficios y la seguridad de la utilización terapéutica del cannabis o sus derivados <sup>1</sup>.

## **Introducción**

Cannabinoides es un término genérico, empleado para denominar a los medicamentos producidos a partir de la planta *Cannabis sativa*, obtenidos mediante extracción de la planta ó bien fabricados sintéticamente, utilizados con fines terapéuticos <sup>1</sup>.

La administración se realiza por vía oral, nasal, sublingual o tópica dado que pueden ser fumados, inhalados, mezclados con alimentos o infusiones. En la actualidad varios países han legalizado el uso de los cannabinoides para el tratamiento de pacientes crónicamente enfermos ([Ver Anexo 1](#)).

El propósito de esta revisión está dirigido a evaluar la evidencia de los beneficios y eventos adversos de los cannabinoides para una amplia gama de indicaciones. El objetivo final es conocer la utilización, no sólo de la planta como tal sino de los diferentes componentes de ésta o sus derivados sintéticos.

## **Información Epidemiológica**

El cannabis es una sustancia psicoactiva, controlada y/o regulada por las agencias internacionales de fiscalización de drogas e incluida como droga controlada en The United Nations Single Convention on Narcotic Drugs en 1961. Sin embargo, los niveles y patrones de consumo de cannabis varían significativamente en todo el mundo, con tasas de prevalencia más altas en África, América del Norte y la región del Pacífico occidental <sup>2</sup>.

En la actualidad se advierte una creciente disponibilidad de cannabis para uso médico. Si bien, los cannabinoides naturales y sintéticos para uso medicinal son utilizados cada vez más frecuentemente en diferentes partes del mundo, los datos sobre su impacto en la salud no se encuentran en gran medida disponibles <sup>3</sup>.

## **Tecnología**

Cannabinoides de origen natural o sintéticos derivados de la planta *Cannabis sativa*. La planta *Cannabis sativa*, a menudo también llamada cáñamo o marihuana, ha sido utilizada por sus propiedades medicinales durante milenios, dándose a entender que sería beneficiosa para el tratamiento de una amplia gama de dolencias médicas, además de las propiedades psicógenas, que motivan su uso con fines recreacionales.

En la actualidad, se han aislado e identificado cerca de 400 compuestos naturales provenientes de esta planta. Entre ellos, unos 60 compuestos presentan una estructura química de tipo cannabinoide, los cuales son farmacológicamente activos y se los denomina fitocannabinoides.

Los dos principales fitocannabinoides son: el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)- el principal constituyente psicoactivo de la planta de marihuana- y el cannabidiol (CBD)- el cual se cree no tienen propiedades psicoactivas y de interés creciente con respecto a su potencial terapéutico-.

En los últimos años se han sintetizado un gran número de nuevos compuestos que son capaces de activar el sistema cannabinoide endógeno, entre ellos: nabilona (análogo sintético del THC); dronabinol (preparación oral sintética a base de delta-9-THC (Marinol®); ácido ajulémico (compuesto sintético derivado del metabolito 11-carboxi-THC); Nabiximols (combinación de THC y CBD (Sativex®)); Levonantradol (cannabinoide sintético análogo del dronabinol).

Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana: CB1 y CB2. Ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G, caracterizados por la presencia de siete dominios transmembrana.

Los receptores CB1 se encuentran distribuidos principalmente en el sistema nervioso central: ganglios de la base, capa molecular del cerebelo y ciertas partes del hipocampo. La activación de este tipo de receptores modula la liberación de numerosos neurotransmisores.

Los receptores CB2 se encuentran distribuidos en: bazo, amígdalas y distintas células del sistema inmune. Este tipo de receptores se vinculan principalmente con los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides.

La activación de los receptores CB da lugar a múltiples efectos- dependiendo del tipo de célula, la dosis y la patología- entre los que se encuentran: euforia, ansiedad, sequedad de boca, relajación muscular, apetito y reducción del dolor <sup>4</sup>.

Los cannabinoides han sido aplicados fundamentalmente en las siguientes condiciones clínicas: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV / SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales<sup>5</sup>.

Asimismo, han sido estudiados para otras entidades clínicas tales como glaucoma, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño y psicosis.

### **Objetivo o pregunta**

Evaluar la eficacia y seguridad de los cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV / SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales, en pacientes de cualquier edad.

### **Búsqueda y análisis de la evidencia científica (metodología):**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: cannabinoides and systematic review and metaanalysis completándose con:

cannabis and chronic pain, neuropathic pain, epilepsy, Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome.

Límites: Seres humanos, Revisiones sistemáticas y Metaanálisis, sin restricción de lenguaje.

Se exploraron las siguientes bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA) y se realizó búsqueda manual mediante la cual se seleccionaron dos estudios observacionales sobre epilepsia refractaria.

Algunas de las revisiones incluidas dieron lugar a incertidumbre en los resultados expuestos de los estudios contenidos en ellas. Fue necesario entonces, el análisis de los documentos primarios para resolverla.

**Criterios de elegibilidad de los estudios:** Se seleccionaron únicamente revisiones sistemáticas, con o sin metaanálisis, sobre cannabinoides como tratamiento versus terapia habitual o placebo para las siguientes indicaciones: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV / SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, glaucoma, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales: Síndrome de Dravet (SD) y Lennox-Gastaut (SLG).

El Gráfico 1 muestra el flujograma de la búsqueda bibliográfica realizada.

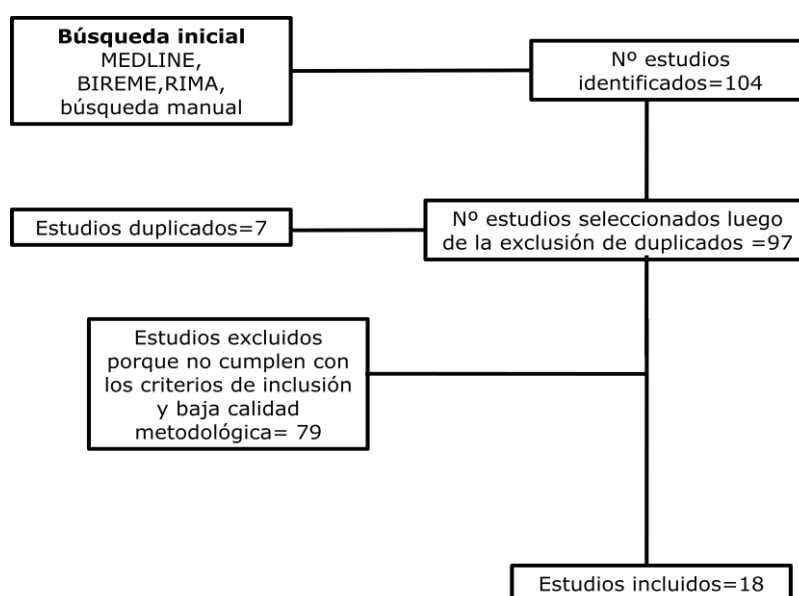


Gráfico 1. Flujograma de estudios

## Resultados y conclusiones:

**Estudios excluidos:** Se excluyeron 7 estudios por ser duplicados y 79 revisiones por ser de carácter narrativo (debido a su alto riesgo de sesgos) o por tener una baja calidad metodológica (lo que no haría confiable sus conclusiones). Estas últimas exclusiones se concretaron luego de realizar el análisis detallado de los estudios primarios incluidos y de que a pesar de esa estrategia persistían errores, contradicciones o alta incertidumbre en sus resultados.

**Estudios incluidos:** Se incluyeron un total de dieciséis revisiones sistemáticas y metaanálisis, un estudio experimental sin grupo de comparación y un estudio

retrospectivo, publicados entre 2007 y 2016, con los siguientes puntos finales: dolor crónico, náuseas y vómitos debido a quimioterapia, estimulación del apetito en infección HIV / SIDA, espasticidad debido a esclerosis múltiple o paraplejía, síndrome de Tourette y epilepsia refractaria a los tratamientos convencionales, glaucoma, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño y psicosis ([Ver Anexo 2](#)).

## 1. DOLOR se incluyeron 12 revisiones

- El MA de Iskedjian<sup>6</sup> (2007) incluyó 7 ICCAs (N=298) evaluó reducción del dolor asociado a EM u otros síndromes de dolor neuropático. Comparó cannabidiol en asociación con THC spray bucal, cannabidiol sólo, o dronabinol sólo en comparación con placebo.

La evaluación del dolor fue estimada mediante una escala analógica visual (VAS) o un equivalente tal como la Escala numérica de 11 puntos (BS-11). Las preparaciones de cannabis fueron más efectivas en reducir los scores de dolor que el placebo, el tamaño del efecto fue: 0.8 puntos con una  $p = 0.029$ .

- El MA de Martín-Sánchez<sup>7</sup> (2009), incluyó 18 ICCAs (N=809), de los cuales 7 referenciaron este punto final, evaluado mediante la escala analógica numérica, que mostró una diferencia estandarizada de medias (DEM) -0.61, IC 95% -0.84 a -0.37,  $I^2=0\%$ .
- La RS de Correa Castillo<sup>8</sup> (2009), incluyó 7 ICCAs (N=1041), la mayoría de los cuales utilizaron escalas subjetivas para la valoración del dolor, todos ellos en EM:
  - Rog (2005), (N=64) RR 3.26, IC95% 1.33 a 7.98  $p = 0.005$ , NNT= 3.7.
  - Svendsen (2005), (N=24) la diferencia relativa en la reducción del dolor entre dronabinol y el placebo: -20.5 IC95% -37.5 a -4.5. NNT para alcanzar la reducción del 50% del dolor fue de 3.5 IC95% 1.9 a 24.8.
  - Zajicek (2003), (N= 611) observó reducción del dolor y de la espasticidad percibida por los pacientes (50% de los participantes que recibieron THC, 46% que recibió THC/CBD y 30% que recibió placebo)  $p=0.02$  para THC y  $p= 0.03$  para THC/CBD.
  - Wade (2004), (N=160) Diferencia absoluta de medias (DAM) -11.44 vs 20.17, IC95% -10.39 a 27.84,  $p=0.36$ .
  - Loder (2002) (N=138). El estudio fue excluido dado que la intervención evaluada no es un cannabinoide.
  - El estudio de Kalman (2002) fue excluido porque la intervención fue morfina vs placebo.
  - Sakurai (1999) (N=30) RR1.55, IC95% 1.01 a 2.37. El estudio se excluyó dado que la intervención estudiada no aplica a nuestra revisión.
- El MA de Phillips<sup>9</sup> (2010), incluyó 14 ICCAs para evaluar el dolor asociado a la neuropatía sensorial distal en pacientes HIV+, evaluando reducción del dolor y estableciendo eficacia cuando la remisión fue >30% y >50% con respecto al placebo. En 2 ICCAs se compararon THC fumado vs placebo con una medida global de resultado NNT= 3.38; IC 95% 2.19 a 7.50. RR 2.38 (1.38 a 4.10)
- La RS de Lynch<sup>10</sup> (2011) incluyó 18 ICCAs (N=786) para evaluar dolor crónico de etiología no neoplásica.

*Cannabis fumado contra placebo:* Ware (2010), Abrams (2007), Ellis (2009) y Willsey (2008) incluyeron pacientes con dolor neuropático, dos de los cuales tenían neuropatía asociada a HIV.

- Ware (2010), mostró una disminución del 9.4% con THC y mejoría en el sueño.
- Abrams (2007) mostro una reducción significativa del dolor con THC vs placebo. La mediana de reducción del dolor fue del 34% para THC y de 17% para placebo. NNT= 3.6.
- Ellis (2009) mostró para una reducción del dolor >30%, NNT=3.5.
- Willsey (2008) los Cannabinoides vs placebo produjeron una reducción del dolor estadísticamente significativa,  $p=0.016$ .

*Medicina basada en extractos de Cannabis oromucoso (CBM):* se examinaron 7 estudios: Rog (2005), Blake (2006), Berman (2004), Wade (2004), Wade (2003), Numikko (2007)). De éstos, 5 estudios examinaron participantes con dolor neuropático; 1 grupo mixto de personas con dolor crónico y dolor neuropático y 1 con artritis reumatoidea.

- Rog (2005) (N=64), comparó THC/CBD vs placebo RR 3.26, IC95% 1.33 a 7.98  $p=0.005$ , NNT= 3.7.
- Berman (2004) (N=48), examinó participantes con dolor neuropático en la avulsión del plexo braquial, realizando la medición del punto final primario durante los últimos 7 días de tratamiento. La medida de resultado para punto final primario no pudo rechazar la  $H_0$ .
- Numikko (2007), (N=125) evaluó Sativex<sup>®</sup> vs placebo utilizando una escala de calificación numérica 0 a 10. Sativex<sup>®</sup> demostró que para una reducción del dolor del 50% presentó un NNT=8.5 y para una reducción del dolor del 30% un NNT=8.6 cuando se lo comparó contra placebo.
- Wade (2003), (N=24, 20 completaron el estudio), 14 participantes presentaban EM, 4 trauma de medula espinal, 1 lesión plexo braquial y otra amputación con dolor de miembro fantasma. Se estimó la magnitud del dolor mediante la utilización de la escala de VAS. Diferencia de media Medicina basada en Cannabis vs placebo: 10.3 para CBD y 10.1 para THC,  $p=0.05$ .
- El grupo mixto que incluyó participantes con dolor crónico y dolor neuropático incluyó el estudio de Wade (2004), donde el alivio del dolor asociado con tanto THC y CBD fue significativamente superior al placebo. DM 10.3 (escala de VAS) para CBM vs placebo y para THC DM=10.1,  $p=0.05$ .
- Blake (2006), (N=58) CBM vs placebo, mejoría significativa en el dolor asociado al movimiento DAM 0.95,  $P =0.04$ ; en reposo DAM 1.04,  $P =0.01$ .

*Nabilona:*

- Frank (2008), comparó nabilona (2 mg) vs dihidrocodeína (240 mg), evaluó la magnitud del dolor neuropático crónico, según la escala VAS. Ambas sustancias mostraron reducción de 10 mm en una escala de 0-100 mm.
- Skrabek (2008), (N=40) comparó nabilona (0.5-1 mg) vs placebo, para el punto final dolor fibromialgia. Se observó una disminución significativa del dolor en la escala VAS -2.04  $p=<0.02$ , utilizando la escala VAS.
- Wissell (2006), (N=13, 11 culminaron el estudio) utilizó nabilona (1 mg) vs placebo. El punto final evaluado fue dolor, relacionado con espasticidad en EM, medido a través de la escala de Ashworth. La nabilona mostró una reducción significativa del dolor  $p=<0.05$ , mientras que la espasticidad y la función motora no se modificó.
- Pinsger (2006) (N=30) utilizó nabilona (0.25-1 mg/día) vs placebo. Para la evaluación del dolor se utilizó la escala VAS, observándose una reducción significativa de la intensidad del dolor espinal  $p=0.006$  de la nabilona vs placebo.

*Dronabinol:*

- Svendsen (2004) (N= 24) comparó dronabinol oral 10 mg/día, delta-9-tetrahydrocannabinol sintético vs placebo. El punto final evaluado fue dolor neuropático central en pacientes con EM. Para la evaluación del dolor utilizaron la escala NRS (escala de calificación numérica), SF-36 (para evaluar calidad de vida). Reducción modesta de 1 punto en una escala del 0 al 10 para el dolor. NNT para el 50% del alivio de 3.45 IC 95% 1.9 a 24.8.  
En 4 pacientes la reducción de la dosis resolvió la intolerabilidad del EA, en otros 4 se observó agravamiento de la EM, 1 durante el tratamiento con cannabinoides, 2 durante el tratamiento con placebo y 1 durante el período de lavado.
  - Narang (2008) (N=30, 29 culminaron el estudio) evaluó participantes con dolor crónico tratados con opiodes, a los cuales se les asoció dronabinol (10 o 20 mg) o placebo. El dronabinol tiene un efecto adyuvante significativo en el alivio del dolor.
  - Karst (2003), (N=21, 19 culminaron el estudio) incluyó ácido ajulémico (1',1'dimethylheptyl-Delta-tetrahydrocannabinol-11-oic acid (CT-3)), utilizando la escala VAS. Los resultados fueron expresados como diferencias de medias: Diferencia de media:-11.54 [14.16] vs 9.86 [21.43]; p=0.02 a las tres hs de ingesta.
- La RS de Koppel<sup>11</sup> (2014) incluyó 5 ICCAs para el punto final alivio del dolor central y de los espasmos dolorosos en la EM.
- Rog (2005) (N=64) los participantes fueron randomizados al grupo nabiximols o placebo. Se evaluó la reducción del dolor con la escala de calificación numérica. Duración del estudio: 4 semanas. Nabiximols fue superior al placebo en la reducción de la intensidad del dolor con una reducción de la media de intensidad de dolor -2.7 IC 95% -3.4 a -2, placebo -1.4 IC 95% -2 a 0.8; p=0.005.
  - Zajicek (2003) (N= 611), duración del seguimiento: 15 semanas. Se observó reducción del dolor y de la espasticidad percibida por los pacientes en el 50% de los participantes que recibieron THC, el 46% que recibió THC/CBD y el 30% que recibió placebo. p=0.02 para THC y p= 0.03 para THC/CBD.
  - Zajicek (2012), en el cual se incluye el dolor y los espasmos como puntos secundarios, encontró que la proporción de pacientes con autorreportes de alivio fue mayor en el grupo cannabis que en el grupo placebo (p<0.025).
  - Wade (2004) de 6 semanas de duración no mostró diferencias estadísticamente significativas en las calificaciones de dolor o espasmos. Dolor N=36, 8.73 IC95% -10.39 a 27.84. Espasmos: N=38, Diferencia -5.3 IC95% -19.81 a 9.22.
  - Vaney (2004), (N=50) con EM, tratados durante 14 días con cápsulas de THC/CBD, se observó una reducción en la frecuencia de espasmos de 1 a 0.7/día en los tratados en relación al grupo placebo 0.9-0.8/día. IC95% de la diferencia entre períodos de placebo vs cannabis: 0.99 a 3.19; p=0.058. Estos últimos 4 estudios (Zajicek, Zajicek, Wade, Vaney) incluyeron extracto de cannabis oral y THC.
- La RS de Desphande<sup>12</sup> (2015) incluyó 6 ICCAs (N=226) para el punto final alivio del dolor crónico no neoplásico y eventos adversos.  
En 4 (Wilsey, 2013; Ware, 2010; Wilsey, 2008; Abrams, 2007) de los 5 ensayos permitieron a los participantes continuar el tratamiento con opiodes, anticonvulsivantes y antidepressivos. Más del 50% de los participantes utilizaban concomitantemente opiodes.



Se utilizó THC en distintas dosis, no especificándose en cada estudio la dosis administrada.

- Wilsey (2013) (N=39) lesión medula espinal, neuropatía periférica o injuria nerviosa. NNT para dosis baja (1.29%) 3.2 p=0.0069. NNT para dosis media (3.53%) 2.9 p=0.0023.
  - Ware (2010) (N=23, 21 completaron el estudio) se demostró una diferencia de 0.7 en el promedio diario de VAS entre el placebo (score 6.1) y el grupo tratado con THC (25 mg) 9.4% (score 5.4). Los cigarrillos con menor concentración de THC (2.5 y 6%) se asocian a mayor reducción en el promedio diario de los score de dolor.
  - Wilsey (2008) (N=38, 32 completaron el estudio), utilizó la escala VAS para evaluar la reducción del dolor. El uso de cannabis vaporizado produce sustancial analgesia comparado con placebo.
  - Abrams (2007) (N=55, 50 completaron el estudio), se utilizó THC fumado (THC 3.56%) vs placebo. En promedio fumaron 3 cigarrillos por día. Del total de los 25 participantes del grupo intervención, 13 presentaron una reducción >30% del dolor cuando se compara THC con placebo.
  - Ellis (2009) (N=127, 28 completaron el estudio), se incluyeron participantes con dolor neuropático periférico en HIV. La intervención es THC 1-8% fumado. Mediana diferencia de la intensidad de dolor 3.3, p=0.016.
- La RS de Boychuk<sup>13</sup> (2015) incluyó 13 ICCAs (N=771) para el punto final reducción del dolor neuropático de origen no maligno y eventos adversos.
- En los siguientes estudios se utilizó como intervención toda la planta de cannabinoide: Abrams, 2007; Ellis, 2008; Ware, 2010; Wilsey, 2013 (a) y Wilsey, 2013 (b).
- Abrams (2007) se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la intensidad del dolor en el grupo asignado a la droga activa (cannabis fumado 3.5%) comparado con el placebo. El dolor diario disminuyó en un 34% en el grupo intervención.
  - Ellis (2008) encontró una disminución del dolor estadísticamente significativa en los pacientes tratados con cannabinoides comparados con placebo. El contenido de THC utilizado variaba entre el 1-8%.
  - Ware, (2010) compara cannabis en distintas concentraciones, 2.5%, 6% y 9.4% contra placebo.
  - Wilsey (2013a) evidenció una disminución estadísticamente significativa en la intensidad del dolor en pacientes bajo tratamiento con cannabis fumado (se utilizaron concentraciones al 3.5%-7%).
  - Wilsey (2013b) utilizó un sistema de liberación en el cual se compara baja dosis (1.29% de THC) y mediana dosis (3.53% de THC) vaporizado. Se vio que tanto las dosis bajas como medias son igualmente eficaces en la reducción del dolor medido por escala VAS.

Los 4 estudios (Berman, 2004; Rog, 2005; Nurmikko, 2007; Selvarajah, 2010) que utilizaron extractos de cannabinoides mostraron los siguientes resultados:

- Berman (2004) mostró que el tratamiento con cada uno de las drogas activas (THC:CBD o THC solo) resulta en una reducción del dolor y mejoría del sueño estadísticamente significativa cuando se compara con placebo. Estos resultados fueron observados en otros dos estudios (Rog, 2005 y Nurmikko, 2007).
- Selvarajah (2010) no encontró diferencias en la reducción del dolor entre el grupo tratado con THC:CBD y el grupo placebo

El estudio que utilizó cannabinoides sintéticos (Karst, 2003) mostró un significativo alivio del dolor cuando se administró ácido ajulémico comparado con placebo.

- En la RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) incluyó 28 estudios (N=2454) nabiximols (11), THC fumado (4), nabilona (4), THC en spray (1), dronabinol (2), cannabis vaporizado (1), cápsula de ácido ajulémico (CT3) (1), THC oral (1). Estos estudios compararon cannabinoides contra placebo. Además, incluyeron 1 estudio que comparó nabilona /gabapentin vs gabapentin /placebo y otro que comparó nabilona vs amitriptilina. Las condiciones que causan dolor crónico fueron heterogéneas e incluyeron dolor asociado a: HIV (2 estudios), neoplasias (3), neuropatía diabética (3), fibromialgia (2), refractario en EM u otra condición neurológica (1), artritis reumatoidea (1), neuropático central, periférico o no especificado (12), no asociado a cáncer nociceptivo y neuropático (1), de origen central (1), aparato locomotor (1) y quimioterapia (1). Del total de pacientes, que reportaron al menos un 30% de reducción del dolor comparado con placebo, fue observado en 8 estudios los cuales fueron incluidos en un MA cuyo resultado global (overall effect) fue OR 1,41, IC95% - 0,99 a 2.  $I^2 = 47\%$ . De los estudios incluidos en el MA, uno de ellos comparó THC fumado vs placebo. OR 3.43 IC95% 1.03 a 11.48.
- En el MA de Andrae<sup>15</sup> (2015) incluyó 5 ICCAs (N=178). Evaluó reducción del dolor neuropático crónico. Los estudios incluidos evaluaron Cannabis sativa inhalado vs placebo. Se dicotomizaron los resultados medidos inicialmente mediante una variable continua (escala de VAS). Se incluyeron aquellos pacientes cuya reducción del dolor en la escala de VAS fue mayor del 30 % luego del tratamiento. De los 5 ICCAs, 2 incluían ensayos con neuropatía crónica relacionada con HIV, 1 neuropatía post-traumática, 1 neuropatía sensorial y otro con neuropatía de causa mixta. Eficacia: NNT = 5.6; IC 95% 3.4 a 14.  $I^2 = 0$ .
- La RS de Petzke<sup>16</sup> (2016), incluyó 15 ICCAs (N=1619). Evaluó reducción del dolor neuropático crónico en las siguientes afecciones: EM, dolor periférico plexual, polineuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía periférica asociada a HIV y polineuropatía de origen indeterminado. En 10 estudios se utilizó spray oromucoso, conteniendo THC:CBD; 3 usaron CBD sintético (2 nabilona y 1 dronabinol) y 2 estudios cannabis medicinal. Nueve ensayos (N=1346) evaluaron una reducción > al 30% en el dolor. DAR 0.10, IC95% 0.03 a 0.16,  $p = 0.004$ ,  $I^2 = 38\%$ . Seis ensayos (N=737) evaluaron una reducción  $\geq$  al 50% en el dolor DAR 0.05, IC95%: 0.00 a 0.11,  $p = 0.07$ ;  $I^2 = 44\%$ .
- En la RS y MA de Mücke<sup>17</sup> (2016) se incluyeron 9 ICCAs (N=1561). Evaluó alivio del dolor en pacientes con cáncer. Para la intervención Cannabis/cannabinoides vs. Placebo la media de seguimiento fue de 8 semanas (16 días a 11 semanas). DAR 0.07; IC95% - 0.01 a 0.16;  $p = 0.07$ . En pacientes con cáncer, la disminución del dolor no fue significativa para una disminución del 30 %.

## CONCLUSIONES DOLOR

- Iskedjian<sup>6</sup> (2007), concluyó que los cannabinoides reducen el dolor neuropático crónico en la EM presentando un efecto clínico y estadísticamente significativo.

- Martin-Sánchez<sup>7</sup> (2009), observó que el tratamiento con cannabis fue moderadamente eficaz para el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, la potencialidad de eventos adversos serios, es mayor que los beneficios
- Correa Castillo<sup>8</sup> (2009), observó que los cannabinoides fueron superiores al placebo en el alivio del dolor central. El dronabinol en una dosis máxima de 10mg/día redujo el dolor central en pacientes con EM. Las respuestas en las escalas de calificación del dolor muestran un efecto beneficioso leve a moderado de los extractos de cannabinoides y marinol frente a placebo.
- Phillips<sup>9</sup> (2010), concluyó que el cannabis fumado posee resultados superiores a los obtenidos con placebo en la reducción del dolor relacionado con la neuropatía sensorial distal asociada a HIV. Según este MA, sólo han demostrado que poseen eficacia analgésica superior al placebo, el cannabis fumado, el factor de crecimiento nervioso humano recombinante (subcutáneo) y la Capsaicina tópica en altas dosis.
- Lynch<sup>10</sup> (2011), demostró que los cannabinoides poseen un efecto analgésico significativo comparado con el placebo y además reportaron mejoría en los trastornos del sueño. Se encontraron efectos adversos leves y bien tolerados. Los cannabinoides sólo pueden reducir la intensidad del dolor en un grado moderado.
- Koppel<sup>11</sup> (2014), para los pacientes con EM que presentan dolor central o espasmos dolorosos, el extracto de cannabis oral es eficaz en la reducción del dolor central. El THC o Sativex<sup>®</sup> son probablemente eficaces en la reducción del dolor y espasmos dolorosos relacionados con la EM.
- Desphande<sup>12</sup> (2015), todos los estudios demostraron beneficios estadísticamente significativos en el alivio del dolor. La cantidad de THC a la cual se expone a los participantes de los estudios es extremadamente baja en comparación con la disponible en el mercado. Muy bajas dosis (<34 mg/d) se asocian con mejoría en el dolor neuropático refractario de moderada severidad en adultos que se encuentran en tratamiento con analgésicos habituales.
- Boychuk<sup>13</sup> (2015), estableció que los cannabinoides deben considerarse como una terapia alternativa en aquellos pacientes con dolor intratable.
- Whiting<sup>14</sup> (2015), los estudios en general sugieren mejoras en la disminución del dolor neuropático de cualquier etiología. En este MA el resultado fue estadísticamente no significativo pero el punto estimado y la dirección del IC están mostrando un beneficio. Para THC fumado el resultado muestra que esta intervención es estadísticamente y clínicamente significativa.
- Andrae<sup>15</sup> (2015), este MA mostró que el cannabis inhalado redujo en el corto plazo (días/semanas) el dolor neuropático crónico en uno de cada seis pacientes tratados.
- Petzke<sup>16</sup> (2016), los cannabinoides son ligeramente superiores al placebo para el tratamiento del dolor en términos de eficacia e inferiores en términos de tolerabilidad. Los cannabinoides y el placebo no difieren en términos de seguridad. El tratamiento con cannabinoides, en un plazo corto e intermedio, puede ser considerado en pacientes seleccionados con dolor neuropático como medida terapéutica luego de la falla en los tratamientos habituales.
- Mücke<sup>17</sup> (2016), los estudios incluidos no tuvieron una duración suficiente para responder a las preguntas claves sobre la eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y seguridad del tratamiento con cannabis o cannabinoides. Debido a la escasa cantidad de datos disponibles en este estudio no fue posible recomendar el uso de cannabis o cannabinoides para este punto final.

***Implicancias para la clínica:*** los cannabinoides, en cualquiera de sus formas farmacéuticas, mostraron efectos leves a moderados para el tratamiento del dolor, en las distintas afecciones consideradas, cuando se los compara con placebo.

*El nivel de eficacia de los cannabinoides es dosis-dependiente y resultan ser opciones muy útiles cuando se asocian a otras alternativas terapéuticas.*

*El THC fumado ha demostrado ser la intervención con mayor eficacia.*

*Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de los estudios mencionados tienen tamaños muestrales insuficientes como para detectar diferencias estadísticamente significativas.*

## **2. EPILEPSIA:** se incluyeron 2 revisiones del 2014

- La RS de Koppel<sup>11</sup>, incluyó 2 estudios con nivel de evidencia de SIGN clase 4 (opinión de expertos) para la evaluación del punto final reducción de frecuencia de convulsiones en epilepsia.
  - Cunha (1980) (N=15), incluyó participantes que presentaban un episodio convulsivo por semana, durante un periodo de al menos un año. Se comparó cannabidiol vs placebo. La duración del seguimiento fue 3 a 18 semanas. Siete de ocho pacientes tratados mejoraron francamente la frecuencia de convulsiones.
  - Ames (1985) (N=12) incluyó pacientes institucionalizados, con retraso mental y convulsiones no controladas con el tratamiento habitual y fueron divididos arbitrariamente en dos grupos. Se comparó cannabidiol vs placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.  
Estos estudios no demostraron beneficios significativos, en la administración de cannabinoides vs placebo. No mostraron efectos adversos dentro de las 3 a 18 semanas de tratamiento. En ningún caso se suspendieron los antiepilépticos.
  
- La RS de Gloss<sup>18</sup>, incluye reportes de 4 estudios aleatorizados para evaluar reducción de la proporción de pacientes libres de convulsiones durante 12 meses o 3 veces a lo largo del tiempo de seguimiento establecido.
  - Cunha (1980) y Ames (1985) citados previamente.
  - Mechoulam (1978) (N=9) comparó cannabidiol vs placebo. Los pacientes fueron tratados con su medicación habitual a los cuales se les agregó cannabidiol o placebo por un lapso de 3 meses. Dos de 4 pacientes tratados con cannabidiol estuvieron libres de convulsiones durante los 3 meses de tratamiento. Ninguno de los 5 pacientes tratados con placebo mostró mejoría. No se observaron efectos adversos.
  - Trembly (1990) (N=12) comparó cannabidiol vs placebo, con período de seguimiento posterior de 12 meses. No se observó disminución de la frecuencia de convulsiones entre los grupos. No se detectaron efectos adversos.

## **CONCLUSIONES EPILEPSIA**

- Koppel<sup>11</sup> (2014), no demostró beneficios significativos en la administración de cannabinoides en comparación con placebo. No mostraron efectos adversos dentro de las tres a dieciocho semanas de tratamiento.
- Gloss<sup>18</sup> (2014), ningún estudio incluido en la RS proveyó información con respecto al punto final primario. Con respecto a los eventos adversos evaluados como punto final secundario, sólo se observó, en un estudio, somnolencia moderada.

***Implicancias para la clínica:*** las dos revisiones sistemáticas que incluyeron pacientes con epilepsia no hallaron beneficios en la reducción de la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento con CBD.

## EPILEPSIA RESISTENTE AL TRATAMIENTO

- En el estudio de Devinsky<sup>19</sup> (2015) (N=261), los pacientes recibieron CDB (Epidiolex: GW Pharma), a una dosis gradualmente creciente (2-5 mg/kg/día hasta que se produjo intolerancia o una dosis máxima de 25 mg/kg/día). Después de 3 meses de tratamiento, la reducción global de la frecuencia media de las convulsiones fue de 45,1% en todos los pacientes y el 62,7% en los pacientes con Síndrome Dravet (SD). Para los pacientes con Síndrome Lennox-Gastaut (SLG), la mediana de la reducción de las convulsiones atónicas fue 71,1%. Entre todos los pacientes, el 47% tenía una reducción  $\geq 50\%$  en las convulsiones. El periodo libre de convulsiones a los 3 meses se produjo en el 9% de los pacientes y en el 13% de los pacientes con SD.
- El estudio de Tzadok<sup>20</sup> (2016) (N=74) evaluó CBD y THC (la fórmula contenía CDB y THC en una relación 20:1 disuelto en aceite de oliva) en pacientes con epilepsia intratable resistente a los fármacos antiepilépticos. El tratamiento con CDB de 1 a 20 mg/kg/d produjo un efecto clínicamente significativo en la frecuencia de las convulsiones. La mayoría de los niños (89%) informaron reducción de la frecuencia de las convulsiones: 13 (18%) reportaron reducción de 75-100%, 25 (34%) informaron 50-75% de reducción, 9 (12%) informaron de reducción de 25-50%, y 19 (26%) reportó reducción del menor al 25%. 5 pacientes (7%) informaron empeoramiento de las convulsiones que llevaron a la supresión del tratamiento con CBD.

## CONCLUSIONES EPILEPSIA RESISTENTE

- Se incluyeron dos estudios (Devinsky<sup>19</sup>, 2015 y Tzadok<sup>20</sup>, 2016), que incluyeron un total de 335 pacientes con ambas patologías, consideradas por su frecuencia como enfermedades raras (incidencia  $\geq 1:2500$ ). En ambos estudios se observó una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las convulsiones en el 47% de los pacientes tratados con CBD o su asociación con THC.

**Implicancias para la clínica:** La epilepsia resistente en los niños y adultos jóvenes (SD y SLG) es una forma de epilepsia que conlleva severos sufrimientos psicosociales y económicos. La investigación en esta población comienza con la aprobación por la FDA de proyectos que se iniciaron en enero de 2015, con un fármaco basado en cannabidiol puro, dada la existencia de una creciente presión en la búsqueda de alternativas terapéuticas no tradicionales.

Persisten aún dificultades para poder determinar la composición exacta de los productos y las dosis a utilizar. Sin embargo, los estudios mencionados alientan la posibilidad terapéutica efectiva para algunos pacientes.

Para esta gravísima condición de difícil tratamiento y efectos adversos frecuentes derivados de la medicación, esta evidencia aunque débil, puede ser considerada como una alternativa adyuvante en el tratamiento de estos pacientes.

## 3. REDUCCIÓN DE LA ESPASTICIDAD EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: se incluyeron 3 estudios

- El MA de Wade<sup>21</sup> (2010) incluyó 3 ICCAs (N=666). Comparó nabiximols con placebo. La evaluación de la espasticidad fue estimada mediante una escala analógica visual (VAS) y la escala de calificación numérica (NRS). La resistencia al estiramiento fue medida a través de la escala de Ashworth y una versión modificada de ésta. Se incluyeron aquellos pacientes cuya

reducción en el score de espasticidad fue mayor del 30 % luego del tratamiento.

Eficacia: OR 1.66, IC 95% 1.19 a 2.30,  $p=0.0036$ .

- La RS de Koppel<sup>11</sup> (2014) incluyó 4 ICCAs para el punto final alivio del dolor central y de los espasmos dolorosos en la EM. Un estudio utilizó nabiximols y 3 estudios extracto de cannabis oral y THC.
  - Zajicek (2003) (N= 611), evaluó la espasticidad medida por escala de Ashworth, comparando cannabinoides y placebo. Placebo 0.32 IC 95% - 1.04 a 1.67. THC 0.94 IC95% -0.44 a 2.31. Se observó reducción del dolor y la espasticidad percibida por los pacientes (50% de los participantes que recibieron THC, 46% que recibió THC/CBD y 30% que recibió placebo).  $p=0.02$  para THC y  $p=0.03$  para THC/CBD.
  - Wade (2004) (N=160) evaluó nabiximols auto-titulado en comparación con placebo, utilizando como medida de evaluación la escala visual. No se observaron diferencias significativas con respecto al basal, a las 6 semanas: Diferencia -5.93; IC95% -13.52 a 1.65,  $p= 0.12$ .
  - Vaney (2004), los participantes recibieron dosis escalonadas de extracto oral de cannabis (conteniendo THC y CBD) durante 14 días seguido de placebo ó placebo por 7 días y luego 14 días de tratamiento. No hubo diferencias significativas en la escala de Ashworth en los 50 participantes designados para la ITT.
  - Zajicek (2012) (N=630) incluyó participantes que recibieron THC o la combinación de THC/CBD o placebo, valorándose a las 5 semanas y finalizando a las 8 semanas. Cambio medio THC 1,86 vs placebo 0.92, IC95%: 7 a 95;  $p=0.94$  o Cambio medio THC/CDB 1.24 vs placebo 0.92, IC95%: 6 a 60;  $p= 0.32$ . No hubo diferencias significativas con el THC, en el punto final evaluado con la escala de Ashworth.
- La RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) incluyó 14 estudios (N= 2280) que evaluaron espasticidad en EM o paraplejía, el MA incluyó 6 estudios (compararon estos cannabinoides: nabiximols (4), dronabinol (1) y THC/CBD (1) contra placebo). La mejoría en la espasticidad fue evaluada con la escala de Ashworth.  
La diferencia ponderada de medias del estudio fue -0.12 IC95% -0.24 a 0,01.  $I^2=0\%$ .

## CONCLUSIONES ESPASTICIDAD DE LA EM

- Wade<sup>21</sup> (2010) comparó nabiximols contra placebo, mostrando que el nabiximols juega un papel importante en el manejo de la espasticidad no controlada utilizando otros tratamientos disponibles. Respecto a los EA el estudio mostró que éstos son similares a los encontrados con los tratamientos disponibles para esta patología.
- Koppel<sup>11</sup> (2014) mostró que el nabiximols es probablemente efectivo en reducir los síntomas, de acuerdo a los reportes referidos por los pacientes a las seis semanas del seguimiento, pero resultó inefectivo cuando se evaluaron los resultados mediante medidas objetivas a las seis semanas. Por otra parte, el extracto de cannabis es efectivo en la reducción de las escalas referidas por los pacientes y probablemente inefectivo en la reducción de las medidas objetivas a las doce y quince semanas pero posiblemente efectivo al año. El THC es probablemente efectivo en la reducción de la espasticidad en los reportes referidos por los pacientes pero inefectivo en la reducción de la misma cuando fue evaluada a través de medidas objetivas a las 15 semanas y posiblemente efectivo al año.

- Whiting<sup>14</sup> (2015), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre cannabinoides vs placebo para la reducción de la espasticidad. Sin embargo, es importante destacar que si bien el resultado fue estadísticamente no significativo, el punto estimado y la dirección del efecto muestran beneficio.

**Implicancias para la clínica:** los cannabinoides, especialmente el nabiximols, podrían tener un rol importante en el manejo de la espasticidad no controlable con las terapéuticas habituales.

Creemos importante destacar que, si bien los resultados obtenidos no mostraron diferencias estadísticamente significativas, los puntos estimados y la dirección del efecto observados sugieren beneficios.

#### 4. REDUCCIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS: se incluyeron 3 estudios.

- La RS y MA de Machado-Rocha<sup>22</sup> (2008) incluyó 13 ensayos clínicos randomizados para evaluar el punto final náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer; y 18 ensayos clínicos para evaluar preferencia por una de las drogas.

Con respecto a los estudios que evaluaron náuseas y vómitos:

- Frytak (1979) y Orr (1980), (N= 185) encontraron una diferencia estadísticamente no significativa en favor de dronabinol. RR 0.47, IC95% 0.19 a 1.16,  $p= 0.10$ ,  $I^2=91.2\%$ .
- Frytak (1979), Orr (1980), Sallan (1980), McCabe (1988) y Lane (1991) (N=325) encontraron una diferencia estadísticamente significativa en favor de dronabinol. RR 0.67, IC95% 0.47 a 0.96,  $p= 0.03$ ,  $I^2=78.6\%$  NNT= 3.4.
- Johansson (1982), Ahmedzai (1983), Niiranen, (1985), Dalzell (1986), Niederle (1986) y Chan (1987) (N= 277) encontraron una diferencia estadísticamente no significativa en favor de nabilona. RR 0.88, IC95% 0.72 a 1.08,  $p= 0.21$ ,  $I^2=63.8\%$ .

Con respecto a los estudios que evaluaron preferencia del paciente por una droga:

- Herman (1979), Sallan (1980), Steele (1980), Einhorn (1981), Neidhart (1981), Johansson (1982), Jones ( 1982), Levitt, (1982), Wada (1982), Ahmedzai (1983), George (1983), Sheidler (1984), Niranen (1985), Crawford (1986), Dalzell (1986), Niederle (1986), Chan (1987), McCabe (1988) (N=1138) informaron una diferencia estadísticamente significativa en favor de los cannabinoides comparados con otras familias de antieméticos. RR 0.33, IC95% 0.24 a 0.44,  $p= 0.00001$ ,  $I^2=65\%$ , NNT= 1.8.
- La RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) incluyó 28 estudios (N=1772): nabilona (14), 3 dronabinol (3), nabiximols (1), levonantradol (4) y tetrahidrocannabinol (THC) (6). Sólo 5 estudios incluyeron como comparador placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes que fueron tratados con dronabinol o nabiximols comparado con placebo, OR 3.82, IC95%1.55 a 9.42.  $I^2 =0\%$ .
- La RS y MA de Mücke<sup>17</sup> (2016) se incluyó 9 ICCAs (N=1561) que evaluaron el punto final reducción de náuseas y vómitos en pacientes con HIV y cáncer con una DEM= 0.20; IC95 %: -0.03 a 0.44;  $p = 0.09$ .

#### CONCLUSIONES NÁUSEAS Y VÓMITOS

- Machado Rocha<sup>22</sup> (2008), no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el dronabinol y placebo; nabilona y placebo; y

levonantradol y placebo. Sin embargo, en todos los casos halló diferencias clínicamente significativas en favor de los cannabinoides.

- Whiting<sup>14</sup> (2015), los cannabinoides, dronabinol o nabiximol, son 4 veces más efectivos que el placebo para esta indicación.
- Mücke<sup>17</sup> (2016), debido a la escasa cantidad de datos, no permite sacar conclusiones sustentables para recomendar el uso de cannabis o cannabinoides para dichos puntos finales.

**Implicancias para la clínica:** Los cannabinoides fueron cuatro veces más efectivos que el placebo para el control de las náuseas y vómitos, en pacientes bajo tratamiento quimioterápico.

## 5. ESTIMULACIÓN DEL APETITO: se incluyeron 2 estudios.

- La RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) que incluyó 4 estudios (N=255) con dronabinol vs placebo (3) y dronabinol vs acetato de megestrol (1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios.
- La RS Y MA de Mücke<sup>17</sup> (2016) incluyó 9 ICCAs (N=1561) que evaluaron aumento del apetito en pacientes con cáncer con una DEM 0.81; IC95 %: - 1.14 a 2.75; p = 0.42. DAR - 0.01; 95 % IC: - 0.04 a 0.03; p = 0.69. Cambios en el apetito en pacientes HIV: DEM 0.57; IC 95 %: 0.11 a 1.03; p = 0.02.

## CONCLUSIONES ESTIMULACIÓN DEL APETITO

- Whiting<sup>14</sup> (2015), mostró que la ganancia de peso con acetato de megestrol fue superior a la encontrada con dronabinol ó su asociación con el acetato de megestrol.
- Mücke<sup>17</sup> (2016) halló que los cannabinoides fueron superiores al placebo para el aumento de peso y los cambios en el apetito fueron significativos en pacientes con cáncer y concluyó que los cannabinoides pueden conducir a un aumento en el apetito en pacientes con HIV, siendo el tratamiento con megestrol superior al tratamiento con cannabinoides.

**Implicancias para la clínica:** Los estudios incluidos no tuvieron una duración suficiente para determinar la eficacia, la tolerabilidad y seguridad del tratamiento con cannabis o cannabinoides a largo plazo. Sin embargo, el acetato de megestrol ha demostrado ser superior a los cannabinoides para esta indicación.

## 6. REDUCCIÓN DE TICS EN EL SÍNDROME DE TOURETTE: se incluyeron 2 estudios.

- La RS de Koppel<sup>11</sup> (2014) incluyó 2 estudios (N=36) que evaluaron la reducción en la severidad de los tics.
  - Müller-Vahl (2003) (N=24), comparó THC 10 mg/día por vía oral vs placebo durante 6 semanas, observándose una diferencia significativa (p < 0,05) entre el THC y el grupo placebo.
  - Müller-Vahl (2002) (N=12) presenta escaso poder estadístico para establecer conclusiones.
- La RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) incluyeron 2 estudios (N= 36) que comparan THC vs placebo, observándose cambios significativos en la severidad de los tics.



## CONCLUSIONES DE TICS EN EL SÍNDROME TOURETTE

- Koppel<sup>11</sup> (2014), no hay suficiente evidencia para apoyar o refutar la eficacia del THC en la reducción de la severidad de los tics que presentan los pacientes con Síndrome de Tourette.
- Whiting<sup>14</sup> (2015), los estudios incluidos en este MA son de muy pequeño tamaño muestral para poder evaluar si existen diferencias entre cannabinoides y placebo.

**Implicancias para la clínica:** los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia de los cannabinoides para esta patología.

## 7. OTROS PUNTOS FINALES

- La RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) evaluó los siguientes puntos:
  - Depresión: el MA no evaluó la eficacia de los cannabinoides en el trastorno depresivo.
  - Trastornos de ansiedad: 1 estudio (N=24) evaluó cannabidiol vs placebo, mostrando que la intervención produjo una mejora en el estado de ansiedad.
  - Trastornos del sueño: dos estudios (N= 54) evaluaron el tratamiento con nabilona. El primero mostró que la nabilona presenta mayor beneficio que el placebo. Otro estudio, que comparó nabilona con amitriptilina, sugirió que la nabilona mejoró el insomnio en tanto que la amitriptilina permitió un sueño más sosegado.
  - Glaucoma: incluyó 1 estudio (N=6) que comparó cannabinoides (THC y cannabidiol vs placebo). No halló diferencias estadísticamente significativas en la presión intraocular entre cannabinoides y el placebo.
- La RS y MA de Mücke<sup>17</sup> (2016) incluyó 9 ICCAs (N=1561) comparó cannabis/cannabinoides vs placebo, en pacientes con cáncer y HIV para los siguientes puntos: aumento de peso, aumento ingesta calórica, trastorno del sueño, trastorno del humor, calidad de vida.  
En pacientes con cáncer informó:
  - Ingesta calórica: DEM 0.2; IC95 % - 0.66 a 1.06; p = 0.65.
  - Trastorno del sueño: DEM - 0.09; 95 % IC:- 0.62 a 0.43; p = 0.72.En pacientes con HIV informó:
  - Aumento de peso: DEM 0.57; IC95 % 0.22 a 0.92; p = 0.001.En ambos grupos se informó:
  - Calidad de vida: DEM 0.00; IC 95 %: - 0.19 a 0.18; p = 0.98.

## CONCLUSION OTROS PUNTOS FINALES

- Whiting<sup>14</sup> (2015), incluyó estudios relativos a mejoría de la depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño y glaucoma que no aportaron evidencias sustentables para la indicación de los cannabinoides en estas patologías.
- Mücke<sup>17</sup> (2016), estudió los siguientes puntos finales: aumento de peso, de ingesta calórica, trastornos del sueño, trastorno del humor, calidad de vida, insomnio y mareos. Debido a la escasa cantidad de datos disponibles no fue posible establecer recomendaciones relacionadas con la eficacia y seguridad del uso de cannabis o cannabinoides para dichos puntos finales.

**Implicancias para la clínica:** con respecto a otros puntos finales, tales como depresión, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, glaucoma, trastorno del humor, calidad de vida, ingesta calórica, aumento de peso no existen evidencias sustentables para su aplicación en estas patologías.

## 8. EVENTOS ADVERSOS (EA) se incluyeron 8 estudios.

- La RS de Wang<sup>23</sup> (2008), incluyó 23 ICCAs (15 estudios incluyeron  $\Delta$ -9-THC oral o  $\Delta$ -9-THC-cannabidiol y 8 utilizaron  $\Delta$ -9-THC-cannabidiol oromucoso) y 8 estudios observacionales (N=1932). La media de duración de la exposición a los cannabinoides fue de 2 semanas (rango 8 hs a 12 meses). La definición adoptada para EA fue la de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Se identificaron 164 EA serios, donde los más frecuentes fueron: respiratorios (16.5%), gastrointestinales (16.5%), y trastornos del sistema nervioso (15.2%). No hubo mayor incidencia de EA serios luego del uso del cannabis comparado con el control: RR 1.04, IC 95% 0.78 a 1.39. La diferencia de índice de mortalidad entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. RR 2.66, IC 95% 0.77 a 9.28. Se identificaron 4615 EA no serios, siendo el más frecuente el mareo, en el grupo asignado al tratamiento con cannabis (tasa de incidencia: 10.37 eventos/persona año) y 1641 eventos en el grupo control (tasa de incidencia: 6.87 eventos/persona año). La tasa de incidencia de EA no serios fue significativamente mayor en el grupo de los tratados con cannabinoides en comparación con el grupo placebo. RR 1.86 IC 95% 1.57 a 2.21.  $I^2=86.7\%$ . La proporción de EA no serios fue 1.86 veces mayor en el grupo de los expuestos a cannabinoides en comparación con el grupo control, donde fue significativamente mayor en el grupo que recibió  $\Delta$ -9-THC-cannabidiol oromucoso RR 1.88, IC 95% 1.48 a 2.39. El promedio de EA no serios fue significativamente mayor en el grupo que recibió  $\Delta$ -9-THC oral RR 2.18 IC 95% 1.59 a 2.99.
- El MA de Martín-Sánchez<sup>7</sup> (2009), incluyó 18 ICCAs (N=809), los cuales identificaron como EA:
  - Euforia: OR 4.11, IC95% 1.33 a 12.72.  $I^2=0\%$ .
  - Alteraciones de la percepción: OR 4.51, IC95% 3.05 a 6.66.  $I^2=2, 8\%$ .
  - Funciones motoras: OR 3.93, IC 95% 2.83 a 5.47.  $I^2=0\%$ .
  - Funciones cognitivas: OR 4.46, IC 95% 2.37 a 8.37.  $I^2=0\%$ .
  - Disforia: No hubo diferencias significativas.
  - La síntesis estadística en los incrementos de EA gastrointestinales no fue realizada debido a la heterogeneidad entre los estudios.
- La RS de Correa-Castillo<sup>8</sup> (2009) incluyó 7 ICCAs (N=1041), que utilizaron cannabinoides (4), morfina endovenosa (1), con lidocaína y mexiletina (1), una combinación lofepramina, vitamina B12 y fenilalanina (1).
  - Rog (2005), (N=64) informó: debilidad, somnolencia, alteraciones en la atención, cefalea, euforia, disociación, náuseas, diarrea, glosodinia, sequedad de la boca, vómitos, faringitis.
  - Svendsen (2005), (N=24) fueron más frecuentes con dronabinol que con placebo y fundamentalmente durante la primera semana. Entre ellos: mareos, cefaleas, cansancio, mialgia, debilidad muscular.
  - Zajicek (2003), (N= 611) informó: mareos, trastornos del sueño trastornos relacionados con el tracto urinario, dolor, debilidad, espasmos y constipación.
  - Wade (2004), (N=160) informó: mareos, alteraciones en la atención, cefalea, fatiga, somnolencia, desorientación, náuseas, vértigo, diarrea, ulceración de la boca.
  - Loder (2002) (N=138) no hay reportes.
  - Kalman (2002), (N=14): sedación y náuseas.

- Sakurai (1999) (N=30) no hay reportes.
- La RS de Lynch Y Campbell<sup>10</sup> (2011) 18 ICCAs (N=766)
  - Rog (2005) (N=64) informó: debilidad, somnolencia, alteraciones en la atención, cefalea, euforia, disociación, náuseas, diarrea, glosodinia, sequedad de la boca, vomito, faringitis.
  - Berman (2004) (N=48) informó: mareo, somnolencia y mal gusto.
  - Numikko (2007) (N=125) informó EA no serios: mareo, náuseas, fatiga y boca seca. EA severos: 7 en el grupo tratamiento (1 paranoia) y 5 en grupo placebo.
  - Wade (2003) (N=24) informó: diarrea, somnolencia, intoxicación, síntomas vasovagales, efecto psicoactivo, úlceras orales e hipotensión.
  - Wade (2004) (N=160) informó: mareo, fatiga, cefalea, trastorno atención, ulceración boca, disconfort en el sitio de aplicación.
  - Blake (2006) (N=58) informó EA no serios: aturdimiento, boca seca, náuseas, mareos, constipación severa y caídas.
  - Frank (2008), informó: cansancio, adormecimiento y náuseas.
  - Skrabek (2008), (N=40) informó EA: mareos, desorientación, náuseas, ataxia, incoordinación, boca seca, vértigo, cefalea y somnolencia.
  - Wissell (2006) (N=13, 11 participantes culminaron el estudio) informó somnolencia y leve debilidad en miembros inferiores.
  - Pinsger (2006) (N=30) informó: boca seca, fatiga y mareo.
  - Svendsen (2004) (N= 24) informó: mareos, cefalea, cansancio, mialgias y debilidad muscular. En 4 pacientes la reducción de la dosis resolvió la intolerabilidad del EA. En 4 pacientes se observó agravamiento de la EM, 1 durante el tratamiento con cannabinoides, 2 durante el tratamiento con placebo y 1 durante el período de lavado.
  - Narang (2008) (N=30, 29 culminaron el estudio) informó EA no serios: mareos, boca seca y somnolencia.
  - Karst (2003) (N=21, 19 culminaron el estudio) informó EA no serios: cansancio, mareos, boca seca, disminución en la concentración y sudoración.
- La RS y MA de Whiting<sup>14</sup> (2015) incluyó 62 estudios que informaron 127 EA; algunos exigieron el retiro de los participantes de los estudio. Los EA más frecuentes fueron: temblor, náusea, astenia, fatiga, somnolencia, desorientación, boca seca, alucinaciones mareos, vómitos y alteraciones del equilibrio.
- La RS de Desphande<sup>12</sup> (2015) incluyó 6 ICCAs (N=226), no se informaron EA serios. El grupo que utilizó THC fumado registró un aumento en los EA comparado con el grupo placebo. En el grupo de pacientes tratados con THC se observó mayor frecuencia de: cefalea, sedación, disforia y baja concentración. Estos efectos se incrementaron al aumentar la dosis de THC.
- La RS de Boychuk<sup>13</sup> (2015) incluyó 13 ICAAs (N=771)
  - Abrams (2007) EA más frecuentes fueron: sedación, ansiedad, confusión, desorientación y mareo, no hubo síntomas de abstinencia.
  - Ellis (2008) EA más frecuentemente observados en el grupo tratado con cannabis fueron: dificultad en la concentración, fatiga, sedación, incremento en la duración del sueño, disminución de la salivación y aumento de la sed.
  - Ware (2010) no se encontraron EA serios en el grupo cannabis.
  - Wilsey (2013 a) no informaron EA.
  - Wilsey (2013 b) no informa fenómenos de abstinencia. El efecto psicoactivo más frecuente fue la sedación, apetito y confusión. Las pruebas neuropsicológicas mostraron deterioro cognitivo en los participantes

- tratados con THC al 7%, mientras que los tratados con THC al 3.5% presentaron problemas de memoria y aprendizaje.
- Berman (2004) no informa EA.
  - Selveavarajah (2010) los EA más frecuentes fueron: mareo, vértigo, somnolencia, fatiga, boca seca, disgeusia.
  - Karst (2003) los EA observados fueron: mareo, boca seca, somnolencia, deterioro de la memoria, cefalea, mialgia fue más frecuente con el dronabinol. Con la nabilona el EA más serio fue la confusión.
- La RS y MS de Mücke<sup>17</sup> (2016), incluyó 9 ICCAs (N=1561).  
Eventos adversos para pacientes con cáncer:
- mareos DAR 0.03; IC95 %: -0.02 a 0.08; p = 0.23.
  - alucinación y psicosis: N° de abandonos: DAR 1.20; IC95% 0.85 a 1.71; p= 0.30 y eventos adversos serios DAR 1.15; IC 95% 0.88 a 1.49; p= 0,30.
- El número de abandonos debido a EA, como un marcador de la tolerabilidad, y los informes de EA graves como una medida de seguridad no fue significativamente diferente.

## CONCLUSIONES EVENTOS ADVERSOS (EA)

- Wang<sup>23</sup> (2008) halló que los EA serios más frecuentes fueron: respiratorios (16.5%), gastrointestinales (16.5%), y trastornos del sistema nervioso (15.2%). La diferencia de índice de mortalidad entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. Con respecto a los EA no serios, el más frecuentemente informado fue el mareo. La tasa de incidencia de éstos fue significativamente mayor en el grupo intervención. El promedio de EA no serios fue mayor para el grupo que recibió  $\Delta$ -9-THC-cannabidiol oromucoso y  $\Delta$ -9-THC oral.
- Martin-Sanchez<sup>7</sup> (2009) mostró que la potencialidad de eventos adversos serios fue mayor que los beneficios.
- El MA de Correa Castillo<sup>8</sup> (2009), incluyó siete estudios. Rog (2005) observó: debilidad, somnolencia, alteraciones en la atención, cefalea, euforia, disociación, náuseas, diarrea, glosodinia, sequedad de la boca, vomito, faringitis. Svendensen (2005) observó que los EA fueron mareos, cefaleas, cansancio, mialgia y debilidad muscular; siendo más frecuentes con dronabinol que con placebo fundamentalmente durante la primera semana. Zajicek (2003): Los EA descritos fueron, mareos, somnolencia, alteraciones relacionadas con el tracto urinario, dolor, debilidad, espasmos y constipación. Wade (2004) observó mareos, alteraciones en la atención, cefalea, fatiga, somnolencia, desorientación, náuseas, vértigo, diarrea y ulceraciones de la boca. Loder (2002) no reportó efectos adversos. Kalman (2002) solo reportó sedación y náuseas. Finalmente, Sakurai (1999) no reportó EA.
- Lynch<sup>10</sup> (2011) incluyó los siguientes estudios. Berman (2004) quien informó EA no serios tales como mareo, somnolencia, mal gusto. Numikko (2007) reportó mareo, náuseas, fatiga, boca seca, donde 7 EA severos se dieron en el grupo tratamiento (1 paranoia) y 5 en grupo placebo. Blake (2006) comunicó EA no serios tales como aturdimiento, boca seca, náuseas, mareos, constipación severa, caídas. Frank (2008) indicó EA no serios: cansancio, adormecimiento y náuseas. Skrabek (2008) detectó como EA: mareos, desorientación, náuseas, ataxia, incoordinación, boca seca, vértigo, cefalea y somnolencia. Las conclusiones de los demás estudios, Rog (2005) y Wade (2004), fueron expuestas precedentemente.
- Whiting<sup>14</sup> (2015) llevó a cabo una metaregresión de los EA detectados en los estudios incluidos la cual no mostró diferencias en relación con el tipo de cannabinoide considerado.

- Desphande<sup>12</sup> (2015) no reportó EA serios; sin embargo, observó que el cannabis fumado está asociado con una mayor incidencia de eventos adversos comparado con el placebo.
- Boychuk<sup>13</sup> (2015) consideró a los EA observados como leves.
- Mücke<sup>17</sup> (2016) no reportó efectos adversos.

**Implicancias para la clínica:** *Los eventos adversos descritos para los cannabinoides presentan en general un denominador común: la mayoría de los mismos mostraron un rango de intensidad leve a moderada. Los más frecuentes fueron mareos, boca seca, náuseas, fatiga, somnolencia, trastornos respiratorios y gastrointestinales. Whiting<sup>14</sup> no halló diferencias de eventos adversos entre los distintos tipos de cannabinoides considerados. Otros estudios no reportaron eventos adversos.*

## COMENTARIOS y ACLARACIONES

1. Los puntos finales elegidos, fueron priorizados de acuerdo a la necesidad de la población y a la preferencia en la forma de comunicación de los resultados en los estudios seleccionados.
2. Por razones didácticas se separó su interpretación en función de sus indicaciones más importantes, con el fin de que sirva a distintos usuarios que buscan distintas respuestas.
3. La tabla de evidencia (Anexo 2) es extensa dado que las revisiones son complejas y se necesita mostrar la máxima información al usuario porque es probable que las conclusiones del informe tengan alta repercusión, dada la sensibilidad social que adquirió el tema.
4. Se incluye un documento aparte con las agencias y estados o países que autorizaron el uso medicinal del cannabis (Anexo 1).
5. En el análisis de las evidencias, llama la atención la diversidad exagerada de criterios para diseñar los estudios, sean observacionales o experimentales, seleccionar los pacientes, evaluar los resultados, las dosis utilizadas, la elección del comparador, etc. Con respecto a la dosis no hemos podido identificar una dosis científicamente probada y es por ello que en general, en la clínica se prefiere iniciar con bajas dosis e ir progresando según respuesta. También sorprende que para enfermedades o condiciones clínicas de alta prevalencia, muchas veces el número de pacientes incluidos sea tan escaso que no permite identificar si hay una diferencia clara con respecto al placebo o como adyuvante. Con respecto al comparador, la mayoría de los estudios incluidos en las revisiones eligen al placebo y esto también constituye una limitación para asegurar su efectividad frente al tratamiento en uso.
6. En casi todas las patologías estudiadas se plantea el uso de los cannabinoides como un potenciador y/o coadyuvante del tratamiento de base, lo que permitiría suprimir alguna droga o reducir su dosis con el consecuente beneficio. Es importante destacar que general no se considera el uso de cannabis como único medicamento ni como primera opción terapéutica para ninguna condición clínica.
7. En todos los casos de deficiencias metodológicas se malogra no sólo la investigación en sí, sino la oportunidad de llevar a la población sufriende y esperanzada una respuesta adecuada a sus necesidades, postergando entonces su uso efectivo o su descarte por ineffectividad.
8. En las enfermedades raras y graves como la Epilepsia Refractaria sobre todo antes de los 18 años, el uso del aceite de cannabis resulta en una clara tendencia en la mejoría de los enfermos y en su calidad de vida y la de sus cuidadores.
9. La relativa facilidad en la obtención del aceite, en ningún caso debe hacer suponer que su elaboración artesanal, sea posible, ni siquiera imaginable. La

elaboración de compuestos sin control, son parte de la oscura y triste historia de la humanidad y el origen de muchas de las agencias regulatorias del mundo, luego de muertes o discapacidades de mucha gente, como consecuencia de este facilismo y descontrol.

10. A pesar de que la evidencia en general es débil a favor de la mayoría de los usos medicinales de los cannabinoides, desde la década del 80 hasta hoy, los estudios han mejorado la metodología y los resultados con respecto a eficacia y seguridad. Lo que al principio parecía un fitoterápico beneficioso y seguro, hoy se ha progresado en darle un marco a sus alcances y limitaciones terapéuticas.
11. El uso medicinal del cannabis y sus compuestos no adictivos deberían ser considerados dentro del arsenal terapéutico de uso controlado.
12. Los comentarios precedentes están fundamentalmente orientados a contribuir a mejorar la investigación clínica y el uso racional de los cannabinoides como medicamento, en la práctica asistencial.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)*
- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico*

## Bibliografía

1. Callado LF. Cuestiones de interés en torno a los usos terapéuticos del cannabis. [http://www.ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0\\_2561\\_1.pdf](http://www.ararteko.net/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_2561_1.pdf)
2. Informe Mundial sobre las drogas. Resumen ejecutivo. Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC). 2014. [https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603\\_spanish.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2014/V1403603_spanish.pdf)
3. Poznyak V; Global epidemiology of cannabis use and implications for public health. Alcohol and Alcoholism. 2014;49:1-69.
4. Guía básica sobre los Cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid. [http://www.socidrogalcohol.org/phocadownload/Publicaciones/cannabis/Documentos/potencial\\_terapeutico\\_cannabinoides.pdf](http://www.socidrogalcohol.org/phocadownload/Publicaciones/cannabis/Documentos/potencial_terapeutico_cannabinoides.pdf)
5. Natalya M. Kogan; Raphael Mechoulam. Cannabinoids in health and disease. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2007;9 (4).
6. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, et al. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis related pain. Current Medical Research and Opinion. 2007;23(1):17- 24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0025286/>
7. Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, et al. Systematic review and Meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. Pain Med. 2009; 10 (8):1353-68. <http://painmedicine.oxfordjournals.org/content/10/8/1353.long>
8. Correa Castillo DP, Moreno Benavides C. Revisión sistemática de la literatura: tratamiento del dolor central en esclerosis múltiple. Acta Neurol Colomb. 2009; 25(1):4-15.
9. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, et al. Pharmacological Treatment of Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials. PloS ONE. 2010; 5 (12): 1-10. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0014433>
10. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2011; 72(5): 735-744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243008/>
11. Koppel BS, Brust, JC, Fife T, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selective neurologic disorders. Neurology. 2014; 82: 1556-1563. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011465/>
12. Desphande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N. et al. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain. Systematic review of randomized controlled trials. Canadian Family Physician. 2015; 61: 372-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4541447/pdf/061e372.pdf>
13. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, et al. The Effectiveness of Cannabinoids in the Management of Chronic Nonmalignant Neuropathic Pain: A Systematic Review. Journal of Oral & Facial Pain and Headache. 2015; 29(1): 7-14.
14. Whiting PF, Wolff RF, Desphande S et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015; 313(24):2456-2473. <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2338251>
15. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. The Journal of Pain. 2015; 16(12):1221-1232. [http://www.jpain.org/article/S1526-5900\(15\)00812-3/abstract](http://www.jpain.org/article/S1526-5900(15)00812-3/abstract)
16. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Wirksamkeit Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei neuropathischen Schmerzsyndromen. (Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies). *Schmerz*. 2016; 30(1):62-88.
17. Mücke M, Carter C, Cuhls H et al. Cannabinoide in der palliativen Versorgung Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit (Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety). *Schmerz*. 2016; 30:25-36.
18. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 3: 1-23. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009270.pub3/full>
19. Devinsky O., Thiele E., Linder I et al. Efficacy and safety of Epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: update from the expanded access program American Epilepsy Society. American Epilepsy Society. Annual Meeting. 2015; Abst. 3.397.

20. Tzadok M., Uliel-Siboni S., Linder I. et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. The current Israeli experience. *Seizure*. 2016; (35): 41–44.
21. Wade DT, Collin C, Stott C, et al. Meta-analysis of the Efficacy and safety of Sativex<sup>®</sup> (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 0(00) 1-8.  
[https://www.researchgate.net/publication/44683223 Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex<sup>®</sup> on spasticity in people with multiple sclerosis](https://www.researchgate.net/publication/44683223_Meta-analysis_of_the_efficacy_and_safety_of_Sativex%20on_spasticity_in_people_with_multiple_sclerosis)
22. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cássia Haiek, R et al. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care*. 2008; 17: 431–443.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0025839/>
23. Wang T, Collet JP, Shapiro S. et al. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008; 178 (13): 1669-78.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2413308/>